(Aus der Kinderklinik der Universität Basel [Vorst. Prof. Dr. E. Freudenberg].)

Die Messung der Retraktion bei der Blutgerinnung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Peter Zahn

von Basel

1944

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

(Aus der Kinderklinik der Universität Basel [Vorst. Prof. Dr. E. Freudenberg].)

Die Messung der Retraktion bei der Blutgerinnung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Peter Zahn

von Basel

1944

VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Freudenberg

Tag der Promotion: 3. März 1944

Sonderdruck aus «Annales Paediatrici» Vol. 163, Nr. 5/6

Die Messung der Retraktion bei der Blutgerinnung.

Beim Betrachten des Vorganges der Blutgerinnung erkennen wir ein sehr komplexes Geschehen. Die Reaktionen auf kolloid-chemischer Grundlage, das Einwirken der verschiedenen Fermentsysteme und die im fließenden Uebergang neu entstehenden Zwischenprodukte beim Gerinnungsprozeß sind weitgehend erst noch abzuklären. Es läßt sich aber ganz grob schematisch die Blutgerinnung in folgende drei zeitlich nacheinander auftretende Phasen einteilen *(Fonio):*

1. Phase: Thrombinbildung = Reaktionszeit.
2. Phase: Umwandlung des Fibrinogens in Fibrin = Gerinnungsdauer.
3. Phase: Retraktion und Serumauspressung.

Demnach wird in der *ersten* Phase unter Einwirkung von Calcium in ionisierter Form und in Gegenwart der aus den Blutplättchen und den Gewebezellen, nach neueren Auffassungen auch aus dem Plasma stammenden Thrombokinase das in der Leber unter dem Einfluß von Vitamin K entstandene Prothrombin in das wirksame Thrombin umgewandelt.

In der *zweiten* Phase reagiert das Thrombin zusammen mit Fibrinogen und führt auf fermentativem Wege einer spezifischen Eiweißhydrolyse über die Vorstufe des Profibrins zur Fibrinbildung. Damit ist der Beginn der eigentlichen Gerinnung durch das sichtbare Auftreten des ersten Fibrinfadens gewährleistet.

Die *dritte* Phase nun schließt den Prozeß der *Retraktion* des Blutgerinnsels in sich ein. Dabei zieht sich das Blutkoagulum zusammen unter Auspressung einer bestimmten Menge Serum. Unter welchen Voraussetzungen diese Retraktion in Gang gesetzt wird, ist noch nicht klar. Im Mittelpunkt des Geschehens stehen zweifellos die Thrombocyten. Die Ansicht, daß es sich dabei um einen kolloid-chemischen Prozeß analog der Synaerese eines organischen oder anorganischen Gels handelt, gewinnt heute immer mehr an Anerkennung *(Prakash),* während für die Annahme eines spezifischen Fermentes, eines «Retraktozyms» *(Glanzmann),* dieser Autor Beweise zu liefern bemüht ist. Bezüglich der ausgedehnten Literatur über diese Fragen sei auf die sorgfältige Zusammenstellung von *Werner* hingewiesen.

Beim normalen Blut beginnt in vitro schon nach ¼ bis ½ Stunde nach vollständig eingetretener Gerinnung sich die Oberfläche des Koagulums leicht einzuziehen unter gleichzeitiger Auspressung des ersten Tropfens klaren Serums. Dieses Ingangkommen der Synaerese ist rein physikalisch-chemisch als Oberflächenwirkung an Grenzflächen, in diesem Falle Luft—Blut-

koagulum, zu erklären. Erst später, wenn sich das Kräfteverhältnis zwischen dem sich retrahierenden Fibrin und der Adhaesion zwischen Gefäßwand und Koagulum verändert hat, kann die Reaktion sichtbar weiterschreiten. Dadurch, daß die stark benetzbare Glaswand die Serumtropfen aus den Fibrinmaschen an sich zieht, kommt es zu einer Sprengung der Verklebung zwischen Blutkuchen und Glaswand, so daß dann das Gel sich retrahieren kann *(Lampert)*. An welchem Punkt hier nun die Thrombocyten eingreifen und welche Funktion sie dabei ausüben, ist immer noch der Gegenstand der Forschung.

In dem Maße, wie sich das Koagulum retrahiert, tritt Serum aus, wobei aber das Blutvolumen immer dasselbe bleibt. Nach vollendeter Retraktion schwimmt der Blutkuchen im Serum und hat sich wenigstens von einer Seite der Gefäßwand in der Richtung auf sein sogenanntes Retraktionszentrum zurückgezogen. In der Regel findet sich ein geringer Bodensatz von roten Blutkörperchen, welche in die sich zusammenziehenden Fibrinmassen nicht einbezogen worden sind, wohl in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit des Retraktionsvorganges *(van Allen)* und der jeweils vorhandenen Menge Fibrin. In späteren Stadien tritt dann Fibrinolyse auf infolge Abbau durch spezifische proteolytische Fermente, bei nicht steriler Arbeitsweise verbunden mit Haemolyse auf bakterieller Grundlage.

Methodische Vorarbeiten.

Vorerst seien einige mehr allgemein-biologische Fragen über den Vorgang der Retraktion des Blutkuchens untersucht, speziell über sein Verhalten unter verschiedenen Temperatureinflüssen, bei Veränderung des Ionengleichgewichts und bei Zusatz von gerinnungshemmenden Substanzen.

1. Temperatur.

Es hat sich in Uebereinstimmung mit Untersuchungen von *Lampert, van Allen* u. a. gezeigt, daß bei Erhöhung der Temperatur wohl eine Beschleunigung der Retraktionsgeschwindigkeit in der Zeiteinheit zu beobachten ist, daß aber nach vollständig abgelaufener Reaktion das quantitative Ergebnis konstant ist. Dies entspricht durchaus dem allgemeinen physikalisch-chemischen Gesetz, wonach die chemischen Umsetzungen und auch die biologischen Prozesse durch Temperaturerhöhung eine Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit erfahren (R. G. T.-Regel). Selbstverständlich tritt aber beim Ueberschreiten der kritischen Temperatur Hemmung bis völlige Zerstörung des ganzen Reaktions-Systems ein.

Läßt man z. B. das Blut, nach vollständig eingetretener Gerinnung, in Eiswasser (0,1° C) stehen, so ist nach 24 Stunden kaum eine sichtbare Serumauspressung an der Oberfläche festzustellen.

Stellt man daraufhin dasselbe System in den Thermostaten bei 38° C, so tritt rasch völlige Retraktion ein. Andrerseits führt eine Erwärmung des geronnenen Blutes auf 50° C im Wasserbad während sechs Stunden schon zu einer merklichen Hemmung, während es bei 60° C zu einer sofortigen Hitzekoagulation unter Braunverfärbung kommt, worauf eine Retraktion natürlich nicht mehr vonstatten gehen kann.

Die nachfolgende Tabelle veranschaulicht den Einfluß der Temperatur auf das endgültige mengenmäßige Verhalten des Retraktionsprozesses in der Zeit von sechs Stunden:

0,1° C	0%	Retraktion
1,0° C	0%	»
21,0° C	45%	»
38,0° C	45%	»
50,0° C	10%	»
60,0° C	0%	»

2. *Aktuelle Ionenkonzentration.*

Jedem biologischen Prozeß sind pH-Grenzen gesetzt. Welche sind nun diese für den Retraktionsvorgang?

Als orientierender Vorversuch wird Citratblut zur Alkalisierung mit Luft bzw. zur Säuerung mit Kohlendioxyd durch langsames Durchleiten abgesättigt, recalcifiziert und nach eingetretener Gerinnung die Retraktion bestimmt. Vorher wird das System zur Verhinderung des CO_2-Verlustes mit etwas Paraffinum liquidum überschichtet und hierauf für sechs Stunden in den Thermostaten bei 38° C gestellt:

Luftgesättigtes Blut	pH = 8,05	27%	Retraktion
genuines Blut	pH = 7,36	66%	»
CO_2-Blut	pH = 7,10	75%	»

Hieraus geht hervor, daß *durch eine leichte Aenderung des pH nach der sauren Seite die Retraktion in ihrem Ausmaß begünstigt,* durch Verschiebung nach der alkalischen Seite gehemmt wird. (Die prozentualen Werte beziehen sich immer auf die gesamte beim Versuch verwendete Menge Flüssigkeit.)

Zur genaueren Bestimmung der pH-Grenzen der Retraktion wird das Blut mit steigenden Konzentrationen von n/10 Glykokoll + n/10 NaOH (= basische Seite) bzw. von 1,2% Essigsäure + physiolog. Kochsalzlösung (= saure Seite) versetzt, nachdem es vor-

her mit Luft abgesättigt worden ist, um gleichmäßige Ausgangsbedingungen zu besitzen.

1. Versuch: 4,0 ccm Citratblut (1 : 4)
2,0 ccm Puffer (Glykokoll + NaOH)
1,6 ccm $CaCl_2$ 1,1%
bei 38° C während 6 Std.

Luftgesättigtes	Blut	pH =	8,05	: 74,1%	Retraktion
Puffer	mit »	pH =	9,0	: 36,4%	»
»	» »	pH =	10,0	: 6,5%	»
»	» »	pH =	11,0	: 2,6%	»

Die prozentualen Werte als solche dürfen wegen der völlig verschiedenen Bedingungen nicht mit denen des vorigen Versuches verglichen werden.

Beim Versetzen mit dem Puffergemisch tritt leichte Hämolyse ein. Es ist klar ersichtlich, daß, *je mehr das Gleichgewicht nach der basischen Seite hin verschoben wird, die Retraktion um so stärker gehemmt wird. Ebenso wird dadurch ihr Eintritt zeitlich hinausgeschoben.*

In analoger Weise wird das wiederum mit Luft abgesättigte Citratblut mit einem Gemisch von physiolog. Kochsalzlösung mit steigenden Zusätzen von 1,2% Essigsäure versetzt.

2. Versuch: 4,0 ccm Citratblut (1 : 4)
2,0 ccm Essigsäure 1,2% + physiolog. NaCl-Lösung
1,6 ccm $CaCl_2$ 1,1%
bei 38° C während 6 Std.

Anwendung von 4,0 ccm Citratblut:

NaCl 0,9%	Essigsäure 1,2%	Retraktion % Serum
2,0 ccm	0,0 ccm	76
1,8 ccm	0,2 ccm	77
1,6 ccm	0,4 ccm	76
1,4 ccm	0,6 ccm	74
1,35 ccm	0,65 ccm	47
1,3 ccm	0,7 ccm	13
1,25 ccm	0,75 ccm	13
1,2 ccm	0,8 ccm	10
1,0 ccm	1,0 ccm	3
0,5 ccm	1,5 ccm	0
0,0 ccm	2,0 ccm	0

Es zeigt sich dabei ein minimales Ansteigen der Retraktion bei leichter Säuerung (0,2 ccm Essigsäure), darauf sinkt sie aber ziemlich rasch auf den Nullpunkt hinunter. Von 0,4 ccm Essigsäure an ist der Thrombus sehr locker; bei 0,7 ccm tritt schon in der Kälte Hämolyse auf, und das Blut färbt sich braun unter Bildung von Methämoglobin.

Aus den beiden eben besprochenen Versuchen darf angenommen werden, daß auf der basischen Seite bei einem Puffergemisch von pH = 10 und auf der sauren Seite bei einer Konzentration von 0,7 ccm 1,2% Essigsäure / 4,0 ccm Citratblut die obere bzw. die untere Grenze erreicht ist, bei der eine wirksame Retraktion des Blutgerinnsels noch vonstatten geht. Es wird deshalb mit Liquoid ungerinnbar gemachtes ‚Luft-Blut' mit den beiden diesbezüglichen Puffergemischen versetzt und im abzentrifugierten Plasma auf kolorimetrischem Wege mittels Vergleichmessungen mit Indikatoren in gepufferten Lösungen das pH bestimmt. Daraus ergibt sich, daß die *Ionenkonzentration, bei der die Retraktion des Blutgerinnsels erfolgen kann, zwischen einem pH = 8,1 und 6,3 liegt. Die Optimalzone liegt bei pH = 7,1.*

3. Gerinnungshemmende Substanzen.

Es sollte möglich oder wenigstens denkbar sein, den Vorgang der eigentlichen Blutgerinnung von demjenigen der Synaerese des Koagulums in vitro zu trennen, wenn es sich um zwei selbständige Prozesse handelt. Zu diesem Zweck haben wir Blut mit den gerinnungshemmenden Substanzen Vetren, Liquoid und Hirudin in steigenden Konzentrationen versetzt und ihren Einfluß auf die Serumauspressung untersucht. Der Gedanke war der, daß vielleicht eine für die Gerinnung unterschwellige Menge die Retraktion bereits hemmen würde.

Vetren:

Howell hat 1918 im Heparin einen gerinnungshemmenden Stoff in der Leber und im Blut entdeckt, der als Antithrombin aufzufassen ist. Im «Vetren» (Promonta A. G.) haben wir nun ein körpereigenes Heparinpräparat vor uns, mit dem in geeigneter Konzentration der Eintritt der Blutgerinnung über einige Stunden verzögert werden kann.

Wie Versuche uns gezeigt haben, kommt es schon bei einer Konzentration von 20 γ Vetren pro 1,0 ccm Citratblut nach 6 Stunden bei 38° C nur zu einer partiellen Gerinnung und, was hier besonders interessiert, *auch nur zu einer partiellen Retraktion des Blutkuchens.* Es erfolgt dabei zuerst eine Sedimentation der roten Blutkörperchen, worauf es nach Eintritt der Gerinnung im überstehenden Plasma zur Bildung von zarten teils schlauch- oder strumpfförmigen, teils deutlich sanduhrförmigen Gerinnseln kommt. Diese

Plasmagerinnsel sehen den feinen Gerinnseln in Meningitis—Liquor sehr ähnlich. Der darunter befindliche rote Thrombus ist voluminös und sehr schlaff. Bei Mengen bis zu 15 γ Vetren pro 1,0 ccm Citratblut besteht kein quantitativer Einfluß auf die Retraktion im Vergleich zu genuinem Blut. Es geht aus oben Gesagtem klar hervor, daß von 20 γ Vetren an eine Messung nicht mehr durchführbar ist, und daß *eine Trennung der Prozesse Gerinnung—Retraktion mit Vetren nicht erzielt werden kann.*

Hirudin:

Durch Zusatz von Hirudin (Präparat der Hoffmann-LaRoche), dem die Blutgerinnung hemmenden Stoff des Blutegels, zu Citratblut kommt man prinzipiell zum gleichen Versuchsergebnis wie nach Zusatz von Vetren. Bei 120 γ Hirudin pro 1,0 ccm Citratblut erhält man in vitro wieder partielle Gerinnung und partielle Retraktion. Die Plasmagerinnsel sind aber dabei viel unbedeutender ausgebildet als beim Vetren-Versuch. Von 150 γ Hirudin an tritt eine Gerinnung des Blutes innerhalb 6 Stunden bei 38° C überhaupt nicht mehr ein.

Eine Auseinanderhaltung von Gerinnung und Retraktion ist mit Hirudin ebenfalls nicht möglich.

Liquoid:

Liquoid, ein polyaethanolsulfosaures Natrium (Hoffmann-LaRoche), wirkt ebenfalls hemmend auf die Blutgerinnung in vitro und in vivo. Man nimmt dabei an, daß es eine Komplexverbindung mit Fibrinogen eingeht.

Gibt man nun Liquoid zu Citratblut, so bleibt die Retraktion bis zu 80 γ Liquoid pro 1,0 ccm Blut in quantitativer Hinsicht einigermaßen stationär; allerdings ist der Thrombus sehr schlaff. *Bei 160 γ Liquoid pro 1 ccm Citratblut tritt noch Gerinnung ein, nicht aber Retraktion,* auch nach 24 Stunden nicht. Diese Trennung ist aber in mehreren späteren unter genau den gleichen äußeren Bedingungen durchgeführten Versuchen leider nicht mehr reproduzierbar gewesen. Bei höheren Konzentrationen Liquoid tritt dann in der gewählten Zeiteinheit von 6 Stunden keine Blutgerinnung mehr ein:

pro 1,0 ccm Citratblut

0 γ Liquoid: 57% Retraktion
40 γ Liquoid: 56% Retraktion
80 γ Liquoid: 54% Retraktion
160 γ Liquoid: 0% Retraktion
240 γ Liquoid: ungeronnen
320 γ Liquoid: ungeronnen

Dieses einmalige Versuchsergebnis darf aber natürlich zu keinem zwingenden Schluß verleiten. Ueber das Wesen der normalen Retraktion sagt gerade dieser Versuch umso weniger aus, als das Liquoid durch eine Einwirkung auf das Fibrinogen die Gerinnung hemmt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß eine isolierte Aufhebung der Retraktion durch gerinnungshemmende Substanzen

in unterschwelliger Dosierung in vitro nicht möglich ist. Gerinnung und Retraktion bilden einen eng verknüpften Komplex, wobei sich die Retraktions-Reaktionen vermutlich auf kolloidchemischer Basis abspielen. Zum gleichen Ergebnis kommt auch *Gyr,* der in ähnlichen Versuchen die Retraktion bei der Milchgerinnung untersucht hat.

Die Messung der Retraktion.

Unter dem weiten Sammelbegriff der Hämorrhagischen Diathesen finden sich einige klinisch feststehende Krankheitsbilder, bei welchen der Vorgang der Retraktion des Blutkuchens elektiv gestört ist. Dazu gehören in erster Linie die Essentielle Thrombopenie oder der Morbus maculosus Werlhofii, die Konstitutionellen Thrombopathien und ferner das von *Glanzmann* im Jahre 1918 zuerst beschriebene Bild der Hereditären hämorrhagischen Thrombasthenie. Endlich gehören die symptomatischen Thrombopenien hieher, welche klinisch häufig beobachtet werden.

Es ist deshalb von klinischem Interesse, eine einfache Laboratoriumsmethode in der Hand zu haben, mit der die Retraktion des Blutkoagulums nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ bestimmt werden kann. Zu diesem Zweck sind schon verschiedene Wege beschritten worden, die aber alle nicht ganz befriedigen können.

Fonio konstruierte sein «Retraktilometer», ein graduiertes Glasröhrchen, bei dem ganz einfach die Höhe vom Serumspiegel bis zum oberen Rand des retrahierten Koagulums abgelesen wird. Diese Methode zeigt aber den großen Fehler, daß dabei die Menge Serum, die sich seitlich vom Koagulum befindet, nicht berücksichtigt wird.

Van Allen zentrifugiert sein Retraktionssystem zur vollständigen Trennung, was aber zu einer völlig unphysiologischen mechanischen Einwirkung auf das Koagulum führt.

Kaznelson mißt die Retraktion in einem U-Röhrchen von 1 mm lichter Weite, während *Katrakis* die Auspressung von Serum im Meßzylinder zu 50 ccm Inhalt im Eisschrank und *Opitz* und *Matzdorf* dieselbe nur im Uhrschälchen untersucht wissen wollen. Gerade bei diesen beiden Methoden aber werden die durch die Kältewirkung bedingte maximale Hemmung der Retraktion und die starke Verdunstung an der entsprechend großen Oberfläche, sowie der schädigende Kohlensäure-Verlust nicht unwesentliche Fehlerquellen darstellen.

Werner entfernt nach Beendigung des Retraktionsvorganges die gesamte ausgepreßte Serummenge durch sorgfältiges Abpipettieren.

Eigene Methode.

Die Ausführung ist äußerst einfach. Als Apparatur dient ein graduierter Glaszylinder zu 5,0 ccm Inhalt. Vor der Untersuchung gießt man das Glasröhrchen mit Paraffinum liquidum aus und läßt dasselbe wieder völlig abtropfen. Dadurch wird die Wand des Röhrchens unklebrig gemacht, ihre Rauhigkeiten werden ausgeglichen und damit dem Koagulum eine gleichmäßigere Retraktion gewährleistet *(Fonio)*. Durch Punktion der Vena cubitalis wird nun der Untersuchungsperson etwas Blut entnommen und dieses direkt bis zur Marke 5,0 in die Eprouvette eingefüllt. Darüber gibt man noch einige Tropfen Paraffinum liquidum, um damit die Verdunstung zu verhindern und um die Oberflächenaktivität an der Grenzzone Luft—Blut auszuschalten. Darauf stellt man das ganze System in den Thermostaten bei 38° C. Nach ungefähr einer Viertelstunde löst man ganz sorgfältig, wie das *Fonio* bei seiner Retraktilometermethode angegeben hat, mit einer feinen Präpariernadel den zuoberst liegenden Plättchenthrombus rings vom Glase ab, da dieser stärker an der Wand klebt und die Retraktion behindert. Dann wird das Ganze sechs Stunden absolut ruhig im Wärmeschrank bei 37° stehengelassen. Nach abgelaufener Zeit gießt man vorsichtig das ausgepreßte Serum vollständig in ein anderes graduiertes Glasröhrchen um, wobei der herausgleitende Thrombus mittels einer Nadel leicht und ohne jede mechanische Auspressung entfernt werden kann. Durch starkes Zentrifugieren während mindestens zehn Minuten werden die der Synärese entschlüpften roten Blutkörperchen vom Serum getrennt, worauf bequem die ausgepreßte Serummenge in Kubikzentimetern und auf Zehntelkubikzentimeter genau abgelesen werden kann. Durch einfache Multiplikation des Wertes mit zwanzig ist der Gehalt an ausgepreßtem Serum bezogen auf 100,0 ccm Blut zu berechnen.

Die benötigte Menge von 5,0 ccm Blut kann beim Erwachsenen und beim Kleinkind ohne weiteres entnommen werden. Auch bei Säuglingen kann man — durch Punktion der Vena jugularis — die erforderliche Quantität Blut gut erhalten. Allerdings wird sich gelegentlich der Fall einstellen, daß man mit weniger Blut auskommen muß. Dann ist mit besonderer Sorgfalt und Aufmerksamkeit vorzugehen, da eine kleine Ungenauigkeit einen entsprechend großen Fehler bei der prozentualen Auswertung des Befundes bedingen würde. Es ist dabei unwesentlich,

ob Nüchtern-Blut verwendet wird oder nicht, da dadurch höchstens die Geschwindigkeit der Reaktion, nicht aber ihr endgültiges quantitatives Ausmaß beeinflußt wird.

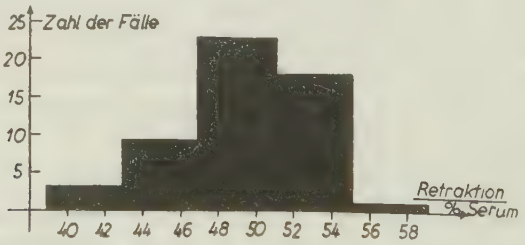
In der angegebenen Zeitspanne von sechs Stunden ist die Retraktion bei 38° C in jedem Falle beendet. Läßt man das Gerinnungssystem länger im Thermostaten stehen, so treten sehr bald Fibrinolyse und Hämolyse ein, wie uns ausgedehnte Vorversuche gezeigt haben.

Vergleichsuntersuchungen am Blut derselben gesunden Personen in verschiedenen Zeitintervallen, z. T. bis zu einem halben Jahr, haben jeweils die gleichen Resultate gezeigt, so daß mit einer weitgehenden Genauigkeit der Methode gerechnet werden darf.

Die Retraktion ist deshalb bei der gleichen Untersuchungsperson unter den gleichen äußeren Bedingungen als eine konstante Funktion zu betrachten.

Ergebnisse.

Als Normalwerte haben sich Durchschnittszahlen von 47 bis 51% ausgepreßtes Serum ergeben, wie aus der nachfolgenden Tabelle (S. 337/8) von 58 Untersuchungen und der entsprechenden Blockkurve entnommen werden kann. Wir sind uns aber dabei voll bewußt, daß eine Zahl von 59 Fällen nicht zu einer allgemein gültigen statistischen Auswertung verleiten darf. Allein die Ergebnisse sind doch so gleichmäßig und eindeutig, daß daraus auf ihre Normalität geschlossen werden darf.



Was die Alters- und Geschlechts-Verteilung betrifft, so ist folgendes festzuhalten:

Bei Säuglingen liegen die Werte an der oberen Grenze, während später keine Unterschiede mehr in den verschiedenen Altersstufen zu konstatieren sind. *Fonio* gibt an, daß er die Retraktion von Nabelschnurblut stets erhöht gefunden hat, und glaubt, darin

eine physiologische Funktion zur Verhinderung von Nabelschnur-Blutungen zu sehen.

Was das Geschlecht anbelangt, so ist bei männlichen und bei weiblichen Untersuchungspersonen kein Unterschied ersichtlich.

Es ist einleuchtend, daß von einer gegebenen Blutprobe maximal nur so viel Serum bei der Retraktion ausgepreßt werden

Nr.	Alter Jahre	Geschl.	klinische Diagnose	Retraktion % Serum	Haematokrit % Plasma	Retraktionsleistung in % vom Plasma
1	3/12	m.	o. B.	54	62	87
2		m.	o. B.	54	69	78
3	4/12	w.	Status n. plasmocellul. Pneumonie	48	60	80
4		w.	o. B.	56	68	82
5	4	w.	myel. Leukämie	10	72	14
				26	77	34
6	5	m.	Pertussis	48	57	88
7		m.	Pertussis	52	58	89
8		m.	Diphth.	52	57	91
9		m.	Grippe	50	53	94
10		m.	Otitis media	46	51	90
11	6	w.	Scarlatina	48	54	88
12		w.	Pertussis	44	59	76
13		w.	Pertussis	46	60	77
14		m.	Diphth.	50	54	93
15		m.	o. B.	50	58	86
16	7	w.	o. B.	52	53	98
17		w.	Pertussis	44	56	78
18		m.	o. B.	46	58	80
19		m.	Scarlatina	42	55	76
20		m.	Scarlatina	52	55	94
21		m.	Scarlatina	48	52	92
22	8	w.	Go.-urogenit.	54	60	90
23		w.	Pertussis	52	67	77
24	9	w.	Psoriasis	52	54	96
25		w.	Hepatitis epid.	46	59	78
26	10	m.	Diphth.	54	59	91
27		m.	o. B.	54	58	94
28		m.	o. B.	52	52	100
29		m.	sympt. Thrombopenie (allergisch)	34	59	58
			gebessert	48	58	83
30	11	w.	Diphth.	50	60	83
31	12	m.	Nephritis	52	60	86
32		m.	Scarlatina	52	59	88

Nr.	Alter Jahre	Geschl.	klinische Diagnose	Retraktion % Serum	Haematokrit % Plasma	Retraktionsleistung in % vom Plasma
33		w.	Diphth.	48	52	92
34		w.	Scarlatina	48	55	87
35	13	w.	Scarlatina	48	58	86
36		m.	Diphth.	52	56	93
37		m.	E-Ruhr	48	52	92
38		m.	Polyarthritis + Vitium cordis	50	62	80
39	14	w.	Scarlatina + Tbc.	54	62	87
40	16	m.	Stammzellen-Leukämie	0	90	0
41	17	m.	Diabetes mellitus	48	56	86
42	19	w.	o. B.	48	53	91
43	22	w.	o. B.	48	52	92
44	24	w.	o. B.	46	55	84
45	25	w.	o. B.	48	55	87
46	26	m.	o. B.	48	55	87
47	29	m.	o. B.	40	51	80
48		w.	o. B.	44	58	80
49	32	w.	o. B.	48	55	87
50		m.	o. B.	48	51	94
51	40	w.	o. B.	46	58	80
52		w.	o. B.	54	54	100
53	42	w.	o. B.	48	53	91
54		w.	o. B.	48	56	86
55	44	w.	o. B.	52	52	100
56	46	w.	o. B.	42	53	80
57	47	w.	o. B.	50	58	86
58	59	m.	o. B.	34	56	61
59	6	w.	Essentielle Thrombopenie	36	19	44

kann, als verfügbare Flüssigkeit (Plasma) im Blut vorhanden ist. Deshalb ist es interessant, den mittels der Hämatokrit-Methode bestimmten Plasma-Gehalt mit den bei der Retraktion gefundenen Serumwerten in Beziehung zu setzen, was auch *van Allen* schon versucht hat. Bei 40—58% Serum (= normale Streuung) beim Retraktionsversuch und 51—62% Plasma im Hämatokriten (Liquoid-Blut) ergibt sich eine Leistung der Retraktion von 76 bis 100% der maximal möglichen.

In der Tabelle (S. 337/8) springen die Ergebnisse der Versuche Nr. 5, 29, 40, 58 und 59 deutlich aus der Konstanz der Reihe der Resultate hervor.

Im *ersten* Fall (Nr. 5) handelt es sich um ein vierjähriges

Mädchen mit dem klinischen Krankheitsbild einer myeloischen Leukämie. Die Thrombocyten-Werte sind dabei auf 31 400 bzw. nach zehn Tagen auf 19 800 hinuntergestürzt, woraus sich die schlechte Retraktilität des Gerinnsels erklären läßt. Diese beträgt 14% bzw. 34% der maximal möglichen.

Der *zweite* Fall (Nr. 29) betrifft einen zehnjährigen Knaben mit einer symptomatischen Thrombopenie auf allergischer Grundlage (Eosinophilie von 14%). Das Krankheitsbild äußerte sich klinisch in einer mäßig starken hämorrhagischen Diathese, wobei die Retraktion Werte von 34% und nach eingetretener Besserung von 48% ausgepreßtes Serum ergeben hat. Die Thrombocytenzahlen bewegten sich um 46 000, um dann auf 297 000 anzusteigen; die Prothrombinzeit war immer normal.

Im *dritten* Fall (Nr. 40) handelt es sich um einen sechzehnjährigen männlichen Patienten, der wegen einer Stammzellen-Leukämie mit hämorrhagischer Diathese in Behandlung stand. Die Retraktion des Blutkoagulums trat überhaupt nicht ein (0% ausgepreßtes Serum) bei einer Thrombocytenzahl von 26 000, jedoch ebenfalls normaler Prothrombinzeit.

Fonio gibt an, daß die Bildung eines guten Gerinnsels bis zu einer Plättchenzahl von 100 000 erfolgt. Bis zu 70 000 ist dieses noch leidlich fest, während schon bei 45 000 völlige Irretraktilität beobachtet werden kann. Diese Angaben werden auch von *Werner* bestätigt, nach welchem Autor der Grad der Retraktion in einem direkten Verhältnis zur Zahl der Thrombocyten steht.

Der *vierte* Fall (Nr. 58) betrifft einen Erwachsenen mit stets normalen Plättchenzahlen, unveränderter Prothrombin-Zeit, wechselnd stark verlängerten Gerinnungszeiten nach *Bürker* und unverändertem qualitativem Blutbild. Die Verhältnisse ähneln einer Hämophilie, doch bestand nie Blutungsneigung. Es sind in der Familienanamnese keine Angaben im Sinne einer Hämorrhagischen Diathese zu erheben. In diesem Fall ist schon der Eintritt der Blutgerinnung verzögert, und die Retraktion des Blutkuchens ergibt den erniedrigten Wert von 34%. Die Retraktionsleistung beträgt 61% der maximal möglichen.

Der *fünfte* Fall betrifft eine essentielle Thrombopenie (37 000 Thrombocyten) mit manifester hämorrhagischer Diathese, verlängerter Blutungszeit und normaler Gerinnungs- und Prothrombinzeit. Die Retraktionsleistung ist stark erniedrigt (44% statt 76—100%).

Es ist interessant, an Hand der Literatur zu prüfen, wie sich die Retraktion des Blutkuchens bei den verschiedenen klinischen Krankheitsbildern verhält. Diese Prüfung wird allerdings durch die Verschiedenheit der Methoden erschwert.

Schon *Hayem* wies darauf hin, daß bei Pneumonie und Kachexie die Retraktion ausbleiben soll trotz normalen Plättchenwerten. (?)

Katraktis hat darauf sein chirurgisches Krankenmaterial untersucht und ist zu folgenden Ergebnissen gekommen:

Struma:	Retraktion atypisch, gut bis kräftig
Basedow:	Retraktion atypisch
Icterus:	Retraktion gut bis kräftig
Maligne Tumoren:	Retraktion kräftig
Thrombose:	Retraktion äußerst kräftig
Varizen:	Retraktion atypisch bis gesteigert
Nichtentzündliche Erkrankungen:	Retraktion o. B.

Fonio erhielt mit seiner Retraktilometer-Methode folgende Resultate:

Haemophilie:	Retraktion erniedrigt
Myelogene Leukämie:	fehlt
Akute lymphoide Pseudoleukämie (mit Endbild des Morbus maculosus *Werlhofii*):	fehlt
Idiopathische Purpura:	niedrig
Atroph. Lebercirrhose:	niedrig
Chron. Anämie (Nasenbluten):	erhöht
Perniziöse Anämie:	erhöht
Basedow:	Tendenz zur Erniedrigung
Struma:	normal
Lungen-Tbc.:	normal bis erhöht
Schwangerschaft:	hie und da vermehrt, nicht obligat
Nabelschnurblut:	erhöht

Daraus ist ersichtlich, daß die Retraktion fehlt beim Morbus *Worlhofii*, daß sie außerdem stark herabgesetzt ist bei symptomatischer Thrombopenie. Interessanterweise ist sie in Fällen von Thrombosen und Varizen verstärkt, angeblich im Zusammenhang mit einer Zunahme des Fibrinogens und einer Veränderung des Säure—Basen-Gleichgewichts im Blut nach der sauren Seite *(Lampert)*.

Zusammenfassung.

1. Der Einfluß der Temperatur auf die Retraktion des Blutkuchens wird untersucht, sowie die Grenzen der aktuellen Reaktion, die bei pH = 8,1 und 6,3 liegen. Das Optimum ist bei pH = 7,1.

   Eine Trennung der eigentlichen Blutgerinnung von der Retraktion des Koagulums durch unterschwellige Mengen gerinnungshemmender Substanzen (Vetren, Hirudin und Liquoid) ist in vitro nicht durchführbar.

2. Es wird eine einfache Laboratoriumsmethode angegeben, mit welcher die Retraktion bei der Blutgerinnung quantitativ gemessen wird. Die Normalwerte bewegen sich zwischen 47 und 51% ausgepreßtem Serum und 76 und 100% des Hämatokrit-Plasma-Wertes. Ein Geschlechtsunterschied ist nicht festzustellen. Bei Säuglingen bewegen sich die Werte an der oberen Grenze, während sie beim Kleinkind und beim Erwachsenen ungefähr gleich sind.
3. Je ein Fall von Thrombopenie bei myeloischer Leukämie, bei Stammzellen-Leukämie und bei hämorrhagischer Diathese auf allergischer Grundlage sowie ein Fall von einer ungeklärten Gerinnungsstörung zeigten stark verminderte Retraktionswerte. Das gleiche war bei einer essentiellen Thrombopenie der Fall. In diesen pathologischen Fällen war die Retraktionsleistung auf 0 bis 61% des Plasmawertes erniedrigt.

Summary.

1. The influence of the temperature on the retraction of the coagulum is explored, also the limits of the actual reaction, which lie at pH 8.1 and 6.3, optimum at pH 7.1. A separation of the actual coagulation from the retraction of the coagulum by means of sub threshold quantities of anti coagulant substances (vetren, hirudin and liquoid) is not possible in vitro.
2. Description of a simple method for the quantitative measuring of the retraction on coagulation. The normal values vary between 47 and 51% pressed serum and 76 and 100% of the haematocrite plasma value. No difference between the values of the two sexes was established. In the case of infants the values tended towards the upper limit, whilst in small children and adults they were practically the same.
3° A case of thrombopenia during myeloid leucaemia, another in the course of original cell leucaemia and one of haemorrhagic diathesis of allergic origin, as also a case of unexplained coagulation trouble showed definitely decreased retraction values. The same was seen in a case of essential thrombopenia. In these pathological cases the retraction values were reduced to 0-61% of the plasma values.

Résumé.

1° L'auteur étudie l'influence de la température sur la rétraction du caillot au cours de la coagulation du sang ainsi que les li-

mites de la réaction actuelle, dans lesquelles la coagulation s'effectue. Ces limites sont comprises entre pH 8,1 et pH 6,3 ; pH optimum = 7,1.

Les expériences réalisées montrent qu'il n'est pas possible d'effectuer in vitro une distinction entre la coagulation proprement dite et la rétraction du caillot sous l'influence de quantités subliminaires de substances anticoagulantes (vetren, hirudine, liquoïde).

2° Description d'une méthode simple permettant de mesurer de façon quantitative la rétraction du caillot lors de la coagulation sanguine. Les valeurs normales sont comprises entre 45 et 51% de sérum exsudé du caillot et entre 76 et 100% de la valeur plasmale de l'épreuve à l'hématocrite. Il n'existe aucune différence de ces valeurs pour les deux sexes. Elles se maintiennent chez les nourrissons aux limites supérieures, elles sont à peu près semblables chez le petit enfant et chez l'adulte.

3° Dans un cas de thrombopénie au cours d'une leucémie myéloïde, dans un autre cas de thrombopénie au cours d'une leucémie à cellules-souches, dans un cas de diathèse hémorragique d'origine allergique ainsi que dans un cas de trouble de la coagulation d'origine indéterminée et dans un cas de thrombopénie essentielle les valeurs de la rétraction du caillot étaient extrêmement basses.

Literatur.

Allen, van, J. exper. Med. 45, 69, 1927. — *Fonio,* Handbuch norm. u. path. Physiol., Bd. IV, 1, 1928; Erg. inn. Med. 51, 1936; Schweiz. med. Wschr. 1921, 3, 51; 1923, 2, 3, 36, 60; 1939, 42, 952; Die Thrombocyten d. menschl. Blutes, 1942. — *Glanzmann,* Jahrbuch f. Kinderheilkunde 1918/88. — *Gyr,* Diss. Basel 1944, i. Druck. — *Hayem,* cit. bei Werner. — *Heilmeyer,* Handbuch f. inn. Med., Bd. II, 1942. — *Katrakis,* Klin. Wschr. 1931, II. — *Kaznelson,* Z. klin. Med. 1919, 87. — *Lampert,* Med. Kolloidlehre 1933. — *Opitz* und *Matzdorf,* Dtsch. med. Wschr. 1921, 504. — *Prakash,* Biochem. Z. 1932, 249. — *Werner,* Dtsch. Arch. klin. Med. 1943, 190. — *Wöhlisch,* Erg. d. Physiol. 1940/43.